

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

*Published
6/28/2000*



(11)

EP 1 013 642 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
28.06.2000 Patentblatt 2000/26

(51) Int. Cl.⁷: **C07C 323/25**, C07F 13/00,
C07H 21/00, A61K 51/10,
A61K 51/08, A61K 51/04

(21) Anmeldenummer: **99250440.7**

(22) Anmeldetag: **16.12.1999**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **21.12.1998 DE 19860289**

(71) Anmelder:
**Schering Aktiengesellschaft
13353 Berlin (DE)**

(72) Erfinder:
• Hilger, Christoph Stephan, Dr.
13353 Berlin (DE)
• Berndorff, Dietmar, Dr.
16540 Hohen-Neuendorf (DE)
• Blume, Friedhelm, Dr.
13505 Berlin (DE)
• Dinkelborg, Ludger, Dr.
13465 Berlin (DE)
• Heldmann, Dieter, Dr.
13509 Berlin (DE)

(54) **Chelatoren sowie deren Tricarbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium**

(57) Es werden neue Chelatoren sowie deren Tri-carbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium und die Anwendung dieser Verbindungen in der Radiodiagnostik und Radiotherapie beschrieben. Die neuen Chelatoren werden an sich in erkranktem Gewebe anreichernde Substanzen gekoppelt.

EP 1 013 642 A2

Beschreibung

[0001] Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Radiopharmaka und beschreibt neue Chelatoren sowie deren Tricarbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium.

[0002] Komplexe mit radioaktiven Metallen werden in der Radiodiagnostik und Radiotherapie schon sehr lange verwendet. Am häufigsten wird das Radionuklid Technetium-99m verwendet, da es aufgrund seiner günstigen physikalischen Eigenschaften (keine Korpuskularstrahlung, geringe Halbwertszeit von 6.02 h, gute Detektierbarkeit durch seine 140 KeV γ -Strahlung), seiner geringen biologischen Halbwertszeit sowie seiner breiten Verfügbarkeit besonders gut für eine in-vivo-Anwendung geeignet ist. Zur Synthese von Technetium-99m-Komplexen wird Pertechnetat zunächst aus einem Nuklidgenerator gewonnen und durch Verwendung geeigneter Reduktionsmittel (z.B. SnCl_2) in eine niedrigere Oxidationsstufe überführt, die anschließend durch einen geeigneten Chelator stabilisiert wird. Da Technetium in einer Reihe von Oxidationsstufen (+7 bis -1) vorliegen kann, welche die pharmakologischen Eigenschaften durch Veränderungen der Ladung eines Komplexes stark verändern können, ist es notwendig, Chelatoren bzw. Komplexliganden für Technetium-99m bereitzustellen, die Technetium sicher, fest und stabil in einer definierten Oxidationsstufe binden können. Die Chelatoren verhindern in vivo ablaufende Redoxprozesse bzw. Technetiumfreisetzungs-Reaktionen. Derart unerwünschte Reaktionen erschweren eine sichere Diagnostik von Erkrankungen, da die Anreicherung des Radiopharmakons in Läsionen, die Pharmakokinetik des Radiopharmakons und dessen Ausscheidung durch seine Metabolite bestimmt wird.

[0003] Als geeignete Komplexbildner für Technetium- und Rheniumisotope gelten z.B. zyklische Amine [Troutner, D. E. et al., J. Nucl. Med. 21, 443 (1980)], die aber den Nachteil haben, daß sie erst ab einem pH-Wert > 9 in der Lage sind, Technetium-99m in guten Ausbeuten zu binden. N_2O_2 -Systeme [Pillai, M. R. A., Troutner, D. E. et al., Inorg. Chem. 29, 1850 (1990)] befinden sich in der klinischen Anwendung. Nichtzyklische N_4 -Systeme, wie z.B. das HMPAO, haben nur eine geringe Komplexstabilität. Tc-99m-HMPAO muß wegen seiner Instabilität [Ballinger, J. R. et al., Appl. Radiat. Isot. 42, 315 (1991); Billingham, M. W. et al., Appl. Radiat. Isot. 42, 607 (1991)] sofort nach seiner Markierung appliziert werden, damit der Anteil an Zerfallsprodukten, die eine andere Pharmakokinetik und Ausscheidung als das Diagnostikum besitzen, klein gehalten werden kann. Die radiochemischen Verunreinigungen erschweren die Erkennung der zu diagnostizierenden Erkrankungen. N_2S_2 -Chelatoren [Bormans, G. et al., Nucl. Med. Biol. 17, 499 (1990)] wie z.B. Ethylendicystein [Verbruggen, A. M. et al., J. Nucl. Med. 33, 551 (1992)] erfüllen zwar die Forderung nach hinreichender Stabilität des entsprechenden Technetium-99m-Komplexes, bilden aber erst ab einem pH-Wert > 9 Radiodiagnostika mit einer Reinheit über 69%. N_3S -Systeme [Fritzberg, A., EPA 0 173 424 und EPA 0 250 013] bilden zwar stabile Technetium-99m-Komplexe, müssen aber zum Einbau des Radioisotops auf Temperaturen von ca. 100°C erhitzt werden. Ein weiterer Nachteil der N_2S_2 und N_3S -Systeme besteht darin, daß diese teilweise rasch und ohne spezifische Anreicherung vom Organismus ausgeschieden werden, so daß diese nur als Nierenfunktionsdiagnostika in der Klinik Anwendung finden. Sie besitzen daher nur eine eingeschränkte Verwendbarkeit. Die Kopplung solcher Chelate bzw. Chelatbildner an sich selektiv in Krankheitsherden anreichernden Substanzen ist mit einfachen Mitteln nicht zu lösen, so daß sich diese im allgemeinen unspezifisch im Organismus verteilen.

[0004] In den letzten Jahren ist das Verlangen nach sich spezifisch in erkrankten Geweben anreichernden Radiodiagnostika und Radiotherapeutika gestiegen. Dies kann erreicht werden, wenn Komplexbildner leicht an sich selektiv in Läsionen anreichernde Substanzen gekoppelt werden können und dabei ihre günstigen Komplexbildungseigenschaften nicht verlieren. Da aber häufig nach Kopplung eines Komplexbildners an ein solches Molekül eine Abschwächung der Komplexstabilität beobachtet wird, erscheinen die bisherigen Ansätze zur Kopplung von Chelatbildnern an sich selektiv anreichernde Substanzen wenig zufriedenstellend. Die Ursache liegt darin begründet, daß ein diagnostisch nicht tolerierbarer Anteil des Isotops aus dem Konjugat in vivo freigesetzt wird [Brechtel, M. W. et al., Inorg. Chem. 25, 2772 (1986)]. Es ist deshalb notwendig, bifunktionelle Komplexbildner bereitzustellen, die sowohl funktionelle Gruppen zur stabilen Bindung des gewünschten Metallions als auch eine oder mehrere weitere funktionelle Gruppen zur Bindung des selektiv anreichernden Moleküls tragen. Solche bifunktionellen Liganden ermöglichen eine spezifische, chemisch definierte Bindung von Technetium- oder Rhenium-Isotopen an verschiedenste biologische Materialien; auch dann, wenn ein sogenanntes Prelabeling durchgeführt wird. Es wurden einige Chelatbildner beschrieben, die z.B. an monoklonale Antikörper (z.B. EP 247 866 und EP 188 256) oder Fettsäuren (EP 200 492) gekoppelt wurden. Als Chelatbildner wurden jedoch die bereits erwähnten N_2S_2 -Systeme verwendet, die aufgrund ihrer geringen Stabilität wenig geeignet sind. Da sowohl die Eigenschaften der sich selektiv anreichernden Substanzen sowie die Mechanismen, nach denen sie in Läsionen angereichert werden, sehr unterschiedlich sind, ist es weiterhin notwendig, den kopplungsfähigen Chelatbildner zu variieren und den physiologischen Anforderungen des Kopplungspartners hinsichtlich seiner Lipophilie, Hydrophilie, Membranpermeabilität bzw. -impermeabilität anpassen zu können.

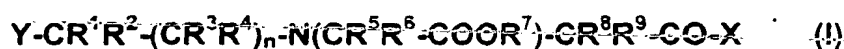
[0005] Um die referierten Nachteile und Limitierungen der etablierten Chelatoren sowie deren Konjugate mit Biomolekülen, die selektiv in erkrankten Geweben akkumulieren, zu umgehen, ist in den letzten Jahren versucht worden, Tricarbonyl-Technetium-I- und Tricarbonyl-Rhenium-I-Verbindungen für das Labeling von solchen Biomolekülen zu verwenden (Lit. R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)). Da

jedoch Tricarbonyl-Technetium-I-triaqua-Ionen und Tricarbonyl-Rhenium-I-triaqua-Ionen mit hoher Stabilität, unspezifisch und schnell von Serumproteinen gebunden werden, konnten bisher keine hinreichend stabile Konjugate zwischen sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen mit Tricarbonyl-Technetium-I- und Tricarbonyl-Rhenium-I-Komplexen synthetisiert werden.

[0006] Die Internationale Patentanmeldung WO 98/48848 beschreibt eine allgemeine Methode zur Herstellung von Tricarbonyl-Technetium-I- und Tricarbonyl-Rhenium-I-Komplexen. Spezielle Chelatoren, die an Biomoleküle gekoppelt werden können und mit deren Hilfe besonders stabile Komplexe erhalten werden, werden in dieser Anmeldung nicht genannt.

[0007] Aufgabe der Erfindung war es daher, stabile Tricarbonyl-Technetium-I- und Tricarbonyl-Rhenium-I-Komplexe zu entwickeln, die an unterschiedliche, sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Verbindungen gekoppelt werden können. Weitere Aufgabe der Erfindung war es, solche koppelbaren Chelatoren oder Komplexe bereitzustellen, die über eine große chemische Variationsbreite der Substituenten verfügen, um diese den oben referierten Erfordernissen anpassen zu können. Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der Verbindungen sowie die die Verbindungen enthaltenden pharmazeutische Mittel.

[0008] Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gelöst



worin

n für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8$ und R^9 gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1-C_{60} -Alkyl-, C_1-C_{60} -Alkenyl-, C_5-C_{60} -Polyalkenyl-, C_1-C_{60} -Alkynyl-, C_5-C_{60} -Polyalkynyl-, C_5-C_{60} -Aryl-, C_5-C_{60} -Alkylaryl- oder C_5-C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

R^7 für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht;

X einen Rest $O-R^7$ darstellt oder einen Rest $NR^{10}R^{11}$ bedeutet, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1-C_{60} -Alkyl-, C_1-C_{60} -Alkenyl-, C_5-C_{60} -Polyalkenyl-, C_1-C_{60} -Alkynyl-, C_5-C_{60} -Polyalkynyl-, C_5-C_{60} -Aryl-, C_5-C_{60} -Alkylaryl- oder C_5-C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder R^{10} und/oder R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen;

Y für einen R^{12} -S-Rest steht, worin R^{12} ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1-C_{60} -Alkyl-, C_1-C_{60} -Alkenyl-, C_5-C_{60} -Polyalkenyl-, C_1-C_{60} -Alkynyl-, C_5-C_{60} -Polyalkynyl-, C_5-C_{60} -Aryl-, C_5-C_{60} -Alkylaryl- oder C_5-C_{60} -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder R^{12} einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellt;

oder Y für einen $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin R^{13} und R^{14} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1-C_{60} -Alkyl-, C_1-C_{60} -Alkenyl-, C_5-C_{60} -Polyalkenyl-, C_1-C_{60} -Alkynyl-, C_5-C_{60} -Polyalkynyl-, C_5-C_{60} -Aryl-, C_5-C_{60} -Alkylaryl- oder C_5-C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Alde-

hyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Y für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

sowie deren komplexe mit Tricarbonyl-Technetium-I- oder Tricarbonyl-Rhenium-I-Resten der entsprechenden Radioisotope.

[0009] Bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 und R^9 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen. Weiter sind solche Verbindungen bevorzugt, bei denen R^7 für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation steht.

[0010] Der Rest Y steht bevorzugt für einen monocyclischen Heteroaromaten oder einen Rest R^{12} -S, worin R^{12} bevorzugt für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{60} -Alkylrest steht. Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen der Rest R^{12} eine C_1 - C_{10} -Alkylkette darstellt.

[0011] Der Rest X steht bevorzugt für eine Gruppe $O-R^7$, worin R^7 für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht. Weiter steht der Rest X bevorzugt für eine Gruppe $NR^{10}R^{11}$, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen, oder für eine Gruppe $NR^{10}R^{11}$, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{50} -Alkylrest stehen.

[0012] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erfolgt dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) gemäß nachfolgendem Reaktionsschema

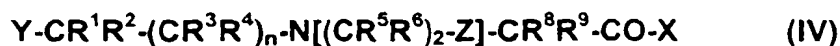


umsetzt, worin

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die vorstehend angegebene Bedeutung haben und H in HX für ein Proton steht.

[0013] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Technetium-99m- oder Re-Tricarbonylkomplexe erfolgt durch Reaktion der vorsynthetisierten Technetiumtricarbonyl- bzw. Rheniumtricarbonyl-Precursor [R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] mit den erfindungsgemäßen Tridentaten.

[0014] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



worin

n für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 und R^9 gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

X einen Rest $O-R^7$ darstellt oder einen Rest $NR^{10}R^{11}$ bedeutet, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_1 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder R^{10} und/oder R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen;

Y für einen R^{12} -S-Rest steht, worin R^{12} ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder R^{12} einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellt;

oder Y für einen $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin R^{13} und R^{14} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Y für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

Z für einen R^{12} -S-Rest steht, worin R^{12} ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Z für einen $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin R^{13} und R^{14} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Z für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

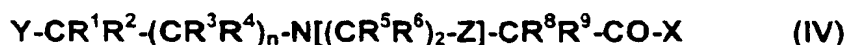
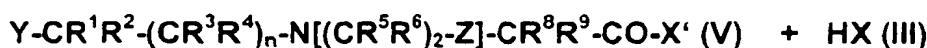
sowie deren Komplexe mit Tricarbonyl-Technetium-I- oder Tricarbonyl-Rhenium-I-Resten der entsprechenden Radioisotope.

[0015] Bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 und R^9 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen. Der Rest Y steht bevorzugt für einen Rest R^{12} -S, worin R^{12} bevorzugt für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{60} -Alkylrest steht. Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen der Rest R^{12} eine C_1 - C_{10} -Alkylkette darstellt.

[0016] Der Rest X steht bevorzugt für eine Gruppe $O-R^7$, worin R^7 für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht. Weiter steht der Rest X bevorzugt für eine Gruppe $NR^{10}R^{11}$, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen, oder für eine Gruppe $NR^{10}R^{11}$, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{60} -Alkylrest stehen.

[0017] Der Rest Z steht bevorzugt für einen R^{12} -S-Rest worin R^{12} bevorzugt eine C_1 - C_{10} -Alkylkette darstellt.

[0018] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) erfolgt dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) gemäß nachfolgendem Reaktionsschema



umsetzt, worin

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die vorstehend angegebene Bedeutung haben, X' für eine Abgangsgruppe wie z.B. ein Halogenatom steht und H in HX für ein Proton steht.

[0019] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Technetium-99m- oder Re-Tricarbonylkomplexe erfolgt durch Reaktion der vorsynthetisierten Technetiumtricarbonyl- bzw. Rheniumtricarbonyl-Precursor [R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] mit den erfindungsgemäßen Tridentaten.

[0020] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind radiopharmazeutische Zusammensetzungen zur nicht invasiven in-vivo-Darstellung von Rezeptoren und rezeptorhaltigem Gewebe, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) sowie gegebenenfalls in der Galenik übliche Zusätze enthalten. Die radiopharmazeutische Zusammensetzung wird in einer Menge von 0,1 mCi bis 1 Ci, bevorzugt von 1 mCi bis 500 mCi pro 70 kg Körpergewicht einem Patienten verabreicht. Die vom Patienten abgegebene Strahlung wird mittels einer Gamma-Kamera aufgezeichnet.

[0021] Überraschenderweise zeigten die synthetisierten und mit Tc-99m-Tricarbonyl- oder Re-Tricarbonyl-markierten Chelate eine höhere Stabilität als vergleichbare N_3S - und N_2S_2 -Systeme, die in der Literatur beschrieben wurden. So wurden z.B. bei einer erfindungsgemäßen Substanz (Beispiel 2b) keine Zersetzungsprodukte nach 26 stündiger Inkubation im Serum beobachtet. Die Komplexe sind so stabil, daß bei Raumtemperatur kein Austausch der Chelatoren gegen Histidin erfolgt. Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Chelate und Tricarbonyl-Tc-99m- und Re-Tricarbonyl-Komplexe sind damit eindeutig besser für diagnostische und therapeutische Zwecke geeignet als die bisher bekannten Systeme. Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht darin, daß deren Synthesen ohne Verwendung von Schwefelschutzgruppen geführt werden können. Dies macht deren Synthese sehr einfach, und zusätzlich bieten speziell solche erfindungsgemäß beschriebenen Verbindungen den Vorteil, daß nach radiochemischer Markierung keine weiteren Fremdmoleküle in den zur Radiodiagnostik bzw. Radiotherapie intravenös zu applizierenden Lösungen enthalten sind. Solche Fremdmoleküle stören häufig die Biodistribution des Radiopharmakons und können den diagnostischen Informationsgehalt der SPECT-Bildgebung nachteilig beeinflussen. Außerdem können die Markierungen an solchen Liganden bzw. deren Kopplungsprodukte an sich selektiv in erkrankten Geweben anrei-

chernden Substanzen unter sehr milden Bedingungen vorgenommen werden. So gelingt die Markierung der erfindungsgemäßen Liganden bzw. der Kopplungsprodukte an sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen bei Raumtemperatur und bei physiologischem pH-Wert, ohne daß vorher unter Einwirkung von Basen, Säuren oder anderen dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen die Schutzgruppen abzuspalten wären. Dies gewährleistet, daß durch solche Hilfsstoffe die häufig sehr empfindlichen, sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen nicht chemisch verändert werden, was häufig deren selektive Anreicherung in erkranktem Gewebe herabsetzt und somit den Informationsgehalt der SPECT-Aufnahmen nachteilig beeinflussen würde.

[0022] Die Kopplung an sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden [z.B. Fritzberg et al.; J. Nucl. Med. 26, 7 (1987)], beispielsweise durch Reaktion von elektrophilen Gruppen des erfindungsgemäßen Komplexliganden mit nukleophilen Zentren der sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen. Ansonsten werden nukleophile Gruppen des Chelators mit elektrophilen Gruppen der sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen gekoppelt.

[0023] Als Kopplungspartner sind u.a. verschiedene Biomoleküle vorgesehen sowie biologische Liganden, die an spezifische Rezeptoren binden und so ein in ihrer Rezeptordichte verändertes Gewebe erkennen können. Hierzu gehören z.B. modifizierte oder unmodifizierte Peptide, unmodifizierte oder modifizierte Proteine, Steroidhormone oder deren Derivate, Wachstumsfaktoren, Neurotransmitter, modifizierte DNA- oder RNA-Oligonukleotide sowie modifizierte oder unmodifizierte Aptamere oder PNA-Moleküle.

[0024] Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexbildner gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze in wäßrigem Medium löst und anschließend sterilfiltriert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer, Zusätze von Elektrolyten (z.B. Natriumchlorid) und gegebenenfalls Stabilisatoren. Das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel liegt in Form einer Lösung oder in lyophilisierter Form vor und wird kurz vor der Applikation mit einer Lösung des Tc-99m-Tricarbonyl- oder Re-Tricarbonyl-Precursor versetzt.

[0025] Bei der nuklearmedizinischen in-vivo-Anwendung werden die erfindungsgemäßen Mittel intravenös, intraarteriell, peritoneal oder intratumoral injiziert.

[0026] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

BEISPIEL 1: HERSTELLUNG EINES CHELATORS DER ALLGEMEINEN FORMEL(I)

Beispiel 1a

N,N-Bis-(tert.-Butoxycarboxy-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin

[0027] 3.52g (10mmol) N,N-Bis-(tert.-Butoxycarboxy-methyl)-2-brom-ethylamin werden 50ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit 1.29g (10mmol) Diisopropylethylamin und 0.621g (10mmol) Ethylmercaptan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung zweimal mit halbgesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Dichlormethan/Methanol 99:1).

Ausbeute: 1.82g (54.6%), weißer Schaum.

Elementaranalyse:

C 57.63	H 9.37	N 4.20	O 19.19	S 9.61
C 57.43	H 9.57	N 4.12	O	S 9.32

Beispiel 1b

N,N-Bis-(Hydroxycarboxy-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin-hydrochlorid

[0028] 1.67g (5mmol) N,N-Bis-(tert.-Butoxycarboxy-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin werden in 12ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 6ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt das resultierende Reaktionsgemisch 1h bei Raumtemperatur und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 10ml absolutem Diethylether verrieben. Anschließend wird das Produkt abfiltriert und im Feinvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.529 (59%), weißes Pulver.

Elementaranalyse:					
C 37.28	H 6.26	N 5.44	O 24.83	S 12.44	Cl 13.76
C 37.02	H 6.43	N 5.16	O	S 12.20	Cl 13.52

Beispiel 1c

N-(S-Ethyl-2-mercapto-eth-1-yl)-1-aza-4-oxa-3,5-dioxo-cyclohexan-hydrochlorid

[0029] 773.2mg (3mmol) N,N-Bis-(Hydroxycarboxy-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin-hydrochlorid werden in 25ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Man tropft 619mg (2mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 5ml absolutem Dimethylformamid, zum Reaktionsansatz. Die resultierende Lösung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Dicyclohexylharnstoffes kann die Lösung des zyklischen Anhydrids zur Kopplung an Amino-gruppen-tragende Moleküle/Biomoleküle verwendet werden. Die Lösung ist 0.1molar an zyklischem Anhydrid.

BEISPIEL 2: HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES UND EINES TRICARBONYL-RHENIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN PROPYLAMIN GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)

Beispiel 2a:

N-(Hydroxycarboxy-methyl)-N-(N'-propyl-carbamido-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin

[0030] 30ml der unter Beispiel 1c beschriebenen Lösung des N-(S-Ethyl-2-mercaptoeth-1-yl)-1-aza-4-oxa-3,5-dioxo-cyclohexan-hydrochlorids werden mit 303.6mg (3mmol) Triethylamin und 177.3g (3mmol) Propylamin versetzt. Man rührt 1h bei Raumtemperatur, verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 92:8).

Ausbeute: 617mg (78.4%), weißes Pulver.

Elementaranalyse:				
C 50.36	H 8.45	N 10.68	O 18.29	S 12.22
C 50.18	H 8.66	N 10.41	O	S 12.03

Beispiel 2b:

Tc-99m-Tricarbonylkomplex von N-(Hydroxycarboxy-methyl)-N-(N'-propyl-carbamido-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin

[0031] 1mg N-(Hydroxycarboxy-methyl)-N-(N'-propyl-carbamido-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin werden in 1ml 0.1M Dinatriumphosphatpuffer (pH = 8.5) gelöst. Anschließend setzt man 370MBq [^{99m}Tc(OH₂)₃(CO)₃]⁺-Lösung [hergestellt in Anlehnung an R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] hinzu und inkubiert 30min bei Raumtemperatur. Die radiochemische Ausbeute und die radiochemische Reinheit des Radiopharmakons werden mittels HPLC geprüft (>91%).

Beispiel 2c:

Stabilitätsuntersuchung des Tc-99m-Tricarbonylkomplexes von N-(Hydroxycarboxymethyl)-N-(N'-propylcarbamidomethyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin:

[0032] Die nach Beispiel 2b hergestellte Lösung wird mit 10 mg Histidin versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird die radiochemische Zusammensetzung mit der HPLC auf einer RP18-Säule untersucht: Das Chromatogramm ist unverändert. Der zu Vergleichszwecken hergestellte Tricarbonylkomplex mit Histidin hat erheblich kürzere Retentionszeiten.

Beispiel 2d:

Herstellung des Rhenium-Tricarbonylkomplexes von N-(Hydroxycarboxymethyl)-N-(N'-propylcarbamidomethyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin:

[0033] 49,3 mg Tetrabutylammoniumperhenat und 139 mg Tetrabutylammoniumchlorid werden in 5 ml Diethylenglykol-dimethylether gelöst, die Lösung mit Kohlenmonoxid gesättigt und unter CO-Atmosphäre 1,5 ml einer 1-molaren Boran-Lösung in THF zugetropft. 4 Stunden wird bei einer Ölbadtemperatur von 110°C nachgerührt, dabei wird ein langsamer CO-Gasstrom durchgeleitet. Nach dem Abkühlen wird zu der so entstandenen Lösung eine Lösung von 39,3 mg N-(Hydroxycarboxymethyl)-N-(N'-propylcarbamidomethyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin in 1 ml THF zuge-
tropft und anschließend 30 Minuten zum Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsmischung wird eingengt und der Rückstand durch Chromatografie mit dem Laufmittel 90% Methylenchlorid und 10% Methanol aufgereinigt.

Ausbeute 33,7 mg = 63,6%. Strukturnachweis spektroskopisch mit NMR, IR und MS.

BEISPIEL 3: HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN EIN OLIGONUCLEOTID GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)

Beispiel 3a

5'-(6-Aminohexylphosphato)-GGAGfUfCfUfUAGGfCAGfCGfCGfUfUfUfUfCGAGfCfUAfCfUfCfC-3'-3'-dT (f: 2'-F)

[0034] Das 33mer-Oligonukleotid GGAGfUfCfUfUAGGfCAGfCGfCGfUfUfUfUfCGAGfCfUAfCfUfCfC (f: 2'-F), wurde in 3'-3'-dT gecappter Form in üblicher Weise mittels eines Synthesautomaten der Fa. Pharmacia hergestellt (siehe Oligonucleotides and Analogues, A Practical Approach, Ed. F. Eckstein, Oxford University Press Oxford, New York, Tokyo, 1991), wobei sich das Oligonukleotid noch auf der Säule des festen Trägers befand. Durch Reaktion mit Trichloressigsäure in Dichlormethan wurde die 5'-Hydroxylgruppe freigesetzt. Die Beladung der Säule betrug ca. 10mg an 34-mer. Zum Anknüpfen des Aminolinkers wurde die Säule mit einer Lösung von 50µmol β-Cyanoethyl-N,N-diisopropylamino-6-(trifluoracetamido)-1-hexyl-phosphoramidit [hergestellt nach Nucl. Acids. Res. 16, 2659-2669 (1988)] in Gegenwart von Tetrazol umgesetzt. Die Oxidation des gebildeten Phosphits zum voll geschützten Phosphotriester erfolgte mit bd in Tetrahydrofuran/Pyridin/Wasser. Die Abspaltung des Oligonukleotids vom Träger und die Schutzgruppenabspaltung geschah nach Standardverfahren (siehe Oligonucleotides and Analogues, A Practical Approach, Ed. F. Eckstein, Oxford University Press Oxford, New York, Tokyo, 1991, S. 36). Das rohe Oligonukleotid wurde durch Dialyse von TBAF-Spuren befreit und anschließend durch RP-Chromatographie aufgereinigt. Die Titelverbindung wurde durch Lyophilisieren gewonnen.

Ausbeute: 6.5mg, weißes Pulver.

Beispiel 3b

Konjugation des Oligonukleotids 3a mit 1c: 5'-[Et-S-CH₂-CH₂-N(CH₂-COOH)-CH₂-CO-NH-(CH₂)₆-O-phosphato)-GGAGfUfCfUfUAGGfCAGfCGfCGfUfUfUfUfCGAGfCfUAfCfUfCfC-3'-3'-dT (f: 2'-F)

[0035] 5mg des in Beispiel 1d erhaltenen Oligonukleotids werden in 1ml NaHCO₃/Na₂CO₃-Puffer (pH 9, 0.2M) gelöst und mit 100µl der unter Beispiel 1c hergestellten Lösung des N-(S-Ethyl-2-mercapto-eth-1-yl)-1-aza-4-oxa-3,5-dioxo-cyclohexan-hydrochlorid in DMF versetzt. Man rührt 3h bei Raumtemperatur, stellt den pH-Wert durch Zugabe von 0.01M Salzsäure auf 7.2 ein und fällt das Konjugat durch Zugabe von 9ml Ethanol bei -70°C aus. Die Reinigung der Titelverbindung geschah durch RP-Chromatographie.

5 Tc-99m-Tricarbonylkomplex des Oligonukleotids 3b

15 **BEISPIEL 4 : HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN BOVINSE-**
RUMALBUMIN GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)

Konjugation des Proteins Bovinserumalbumin (BSA) mit 1c: Et-S-CH₂-CH₂-N(CH₂-COOH)-CH₂-CO-BSA

Ausbeute: 3.5mg Konjugat pro 1.3ml PBS

30 Tc-99m-Tricarbonylkomplex des Proteins 4a

BEISPIEL 5 : HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN EIN PEPTID GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)

Konjugation des Peptids Phe-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-OH mit 1c: Et-S-CH₂-CH₂-N(CH₂-COOH)-CH₂-CO-Phe-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-OH

50 Ausbeute: 2.3mg (38.5%), weißes Pulver.
FAB-MS: 1197

Tc-99m-Tricarbonylkomplex des Peptids 5a

BNSDOCID: <EP___1013642A2_|_>

Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch für 30min bei Raumtemperatur stehen. Die Markierungsausbeute wird mittels SE-HPLC- bestimmt und ist >90%.

5 BEISPIEL 6: HERSTELLUNG EINES CHELATORS DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)

Beispiel 6a:

Herstellung von Di-t.-butyl-2,2'-[[2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethyl]-imino]-diacetat

10 **[0041]** 1g N-(2-Bromethyl)-iminodiessigsäure-di-t-butylester gelöst in 10 ml Methylenchlorid werden mit 213 mg Pyrazol versetzt und mit einer Mischung von 1ml 40%iger wässriger Tetrabutylammoniumhydroxidlösung und 1,14ml 5 molarer Natronlauge versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur unter Schutzgas heftig gerührt. Zur Aufar-
15 beitung werden die Phasen getrennt, die organische Phase mit Wasser mehrmals gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch im Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gereinigt.

Ausbeute; 318 mg = 33% Öl

Nachweis spektroskopisch mit NMR, IR und MS

20 Beispiel 6b:

Herstellung von [2-(1H-Pyrazol-1-yl)-ethylimino]-diessigsäure, Trifluoracetat

25 **[0042]** 330mg Di-t.-butyl-2,2'-[[2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethyl]-imino]-diacetat (Beispiel 6a) werden in 3,3 ml Trifluores-
sigsäure gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Lösung am Hochvakuum wird der
Rückstand mit Ether verrührt. Nach dem erneuten Trocknen am Hochvakuum verbleiben 281mg Feststoff(85%)

Nachweis spektroskopisch mit NMR, IR und MS

30 BEISPIEL 7: HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN PROPYLAMIN GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)

Beispiel 7a:

Herstellung von {2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethylimino}-diessigsäure-monopropylamid

35 **[0043]** 268mg [2-(1H-Pyrazol-1-yl)-ethylimino]-diessigsäure, Trifluoracetat (Beispiel 6b) werden in 20 ml DMF
gelöst und mit 110 µl Triethylamin versetzt. Dann werden unter Schutzgasatmosphäre 162mg Dicyclohexylcarbodi-
40 imid gelöst in 3ml DMF langsam zugetropft und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu der trüben
Lösung werden 65 µl Propylamin gelöst in 3 ml DMF zugetropft, der Ansatz 1 Stunde gerührt, dann 65 µl Propylamin
pur zugegeben und der Ansatz 2 Stunden nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, die Lösung eingeeengt
und der Rückstand chromatografisch im System Methylenchlorid/Methanol aufgereinigt. Ausbeute 48mg =23%

45 Nachweis spektroskopisch mit NMR, IR und MS

Beispiel 7b:

Tc-99m-Tricarbonylkomplex von {2-(1H -pyrazol-1-yl)-ethylimino}-diessigsäure-monopropylamid:

50 **[0044]** 2 mg {2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethylimino}-diessigsäure-monopropylamid (Beispiel 7a) werden in 1 ml 0,1M
Dinatriumphosphatpuffer (pH = 8,5) gelöst und mit 37 MBq [^{99m}Tc(OH)₃(CO)₃]⁺-Lösung, hergestellt in Anlehnung an
R.Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S.57 (Abstracts), versetzt. 30 min wird
bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend mittels HPLC analysiert: radiochemische Reinheit > 90%.

Beispiel 7c:**Stabilitätsuntersuchung des Tc-99m-Tricarbonylkomplexes von {2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethylimino}-diessigsäure-monopropylamid:**

[0045] Die nach Beispiel 7b hergestellte Lösung wird mit 20 mg Histidin versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird die radiochemische Zusammensetzung mit der HPLC auf einer RP18-Säule untersucht: Das Chromatogramm ist unverändert. Der zu Vergleichszwecken hergestellte Tricarbonylkomplex mit Histidin hat erheblich kürzere Retentionszeiten.

BEISPIEL 8: HERSTELLUNG EINES CHELATORS DER ALLGEMEINEN FORMEL (IV)**Beispiel 8a:****Herstellung von S-Methyl-thioglykolsäure-N-(2-methylthioethyl)-amid**

[0046] 6 ml 2-Methylthio-ethylamin werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst, mit 6,84 g S-Methyl-thioglykolsäure und mit 7,42 g N-Hydroxysuccinimid versetzt und unter Schutzgasatmosphäre mit 13,3 g Dicyclohexylcarbodiimid in 250 ml Methylenchlorid tropfenweise versetzt. 3 h wird bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat 2x mit halbgesättigter Natriumbicarbonatlösung und 1x mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird chromatografisch mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gereinigt: Ausbeute 10g = 86,7% d. Th.

Beispiel 8b:**Herstellung von Bis-(2-methylthioethyl)-amin**

[0047] 5,18 g S-Methyl-thioglykolsäure-N-(2-methylthioethyl)-amid (Beispiel 8a) werden in 350 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Schutzgasatmosphäre zu einer Suspension von 5,48 g Lithiumaluminiumhydrid in 350 ml Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wird 18 h zum Rückfluß erwärmt. Unter Eisbadkühlung wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch Zutropfen von 100 ml Wasser vorsichtig hydrolysiert, 1 h nachgerührt und dann weitere 700 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird 3x mit Methylenchlorid/Methanol 10/1 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser 1x gewaschen. Nach dem Einengen wird der Rückstand chromatografisch mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gereinigt: Ausbeute 1,5g = 32% d. Th.

Beispiel 8c:**Herstellung von N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycinmethylester:**

[0048] 165 mg Bis-(2-methylthioethyl)-amin (Beispiel 8b) werden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 174 µl Diisopropylethylamin versetzt. Unter Schutzgas werden 92,7 µl Bromessigsäuremethylester gelöst in 20 ml Acetonitril zuge tropft und der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetonitril wird abgezogen, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und 2x mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt und der Rückstand chromatografisch mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gereinigt: Ausbeute 183mg = 77% d. Th.

BEISPIEL 9: HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN PROPYLAMIN GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (IV)**Beispiel 9a:****Herstellung von N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycin-N'-propylamid:**

[0049] 170 mg N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycinmethylester werden in 7 ml Propylamin gelöst und unter Schutzgas 14 mg 2-Hydroxypyridin zugegeben. Der Ansatz wird 19 h auf 70 °C erwärmt. Die Lösung wird eingengt, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit Essigester reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, die Lösemittel abgezogen und der Rückstand chromatografisch mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gerei-

nigt: Ausbeute 183mg = 96% d. Th.

Beispiel 9b:

5 Tc-99m-Tricarbonylkomplex von N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycin-N'-propylamid:

[0050] 2 mg N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycin-N'-propylamid (Beispiel 9a) werden in 1 ml 0,1M Dinatriumphosphatpuffer (pH = 8,5) gelöst und mit 37 MBq [^{99m}Tc(OH)₃(CO)₃]⁺-Lösung, hergestellt in Anlehnung an R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts), versetzt. 30 min wird bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend mittels HPLC analysiert: radiochemische Reinheit > 90%.

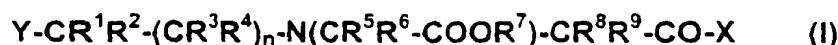
Beispiel 9c:

15 Stabilitätsuntersuchung des Tc-99m-Tricarbonylkomplexes von N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycin-N'-propylamid:

[0051] Die nach Beispiel 9b hergestellte Lösung wird mit 20 mg Histidin versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird die radiochemische Zusammensetzung mit der HPLC auf einer RP18-Säule untersucht; Das Chromatogramm ist unverändert. Der zu Vergleichszwecken hergestellte Tricarbonylkomplex mit Histidin hat erheblich kürzere Retentionszeiten.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



30 worin

n für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht;

35 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ und R⁹ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C₁-C₆₀-Alkyl-, C₁-C₆₀-Alkenyl-, C₅-C₆₀-Polyalkenyl-, C₁-C₆₀-Alkynyl-, C₅-C₆₀-Polyalkynyl-, C₅-C₆₀-Aryl-, C₅-C₆₀-Alkylaryl- oder C₅-C₆₀-Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

R⁷ für eine Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht;

45 X einen Rest O-R⁷ darstellt oder einen Rest NR¹⁰R¹¹ bedeutet, worin R¹⁰ und R¹¹ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C₁-C₆₀-Alkyl-, C₁-C₆₀-Alkenyl-, C₁-C₆₀-Polyalkenyl-, C₁-C₆₀-Alkynyl-, C₅-C₆₀-Polyalkynyl-, C₅-C₆₀-Aryl-, C₅-C₆₀-Alkylaryl- oder C₅-C₆₀-Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder R¹⁰ und/oder R¹¹ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten AptamerRest oder einen PNA-Rest darstellen;

55 Y für einen R¹²-S-Rest steht, worin R¹² ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C₁-C₆₀-Alkyl-, C₁-C₆₀-Alkenyl-, C₅-C₆₀-Polyalkenyl-, C₁-C₆₀-Alkynyl-, C₅-C₆₀-Polyalkynyl-, C₅-C₆₀-Aryl-, C₅-C₆₀-Alkylaryl- oder C₅-C₆₀-Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Koh-

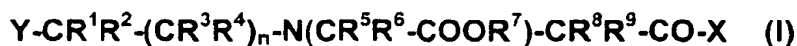
lenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder R^{12} einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten AptamerRest oder einen PNA-Rest darstellt;

oder Y für einen $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin R^{13} und R^{14} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Y für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

sowie deren Komplexe mit Tricarbonyl-Technetium-I- oder Tricarbonyl-Rhenium-I-Resten der entsprechenden Radioisotope.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 und R^9 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei R^7 für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation steht.
4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest Y für einen monocyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält.
5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest Y für einen Rest $R^{12}-S$ steht, worin R^{12} für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{60} -Alkyl rest steht.
6. Verbindungen gemäß Anspruch 5, wobei der Rest R^{12} eine C_1 - C_{10} -Alkylkette darstellt.
7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest X für eine Gruppe $O-R^7$ steht, worin R^7 für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht.
8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest X für eine Gruppe $NR^{10}R^{11}$ steht, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen.
9. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest X für eine Gruppe $NR^{10}R^{11}$ steht, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{60} -Alkylrest stehen.
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) gemäß nachfolgendem Reaktionsschema



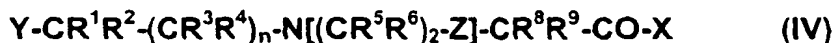
umsetzt, worin

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ und R^9 die vorstehend angegebene Bedeutung haben und H in HX für ein Proton steht.

11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von radiopharmazeutischen Zusammensetzungen zur nicht invasiven in-vivo-Darstellung von Rezeptoren und rezeptorhaltigem Gewebe.

12. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Lösung oder in lyophilisierter Form enthält.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



worin

n für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8$ und R^9 gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

X einen Rest $O-R^7$ darstellt oder einen Rest $NR^{10}R^{11}$ bedeutet, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_1 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder R^{10} und/oder R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten AptamerRest oder einen PNA-Rest darstellen;

Y für einen R^{12} -S-Rest steht, worin R^{12} ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-

, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder R^{12} einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten AptamerRest oder einen PNA-Rest darstellt;

oder Y für einen $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin R^{13} und R^{14} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Y für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

Z für einen R^{12} -S-Rest steht, worin R^{12} ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Z für einen $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin R^{13} und R^{14} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{60} -Alkyl-, C_1 - C_{60} -Alkenyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkenyl-, C_1 - C_{60} -Alkynyl-, C_5 - C_{60} -Polyalkynyl-, C_5 - C_{60} -Aryl-, C_5 - C_{60} -Alkylaryl- oder C_5 - C_{60} -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Z für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

sowie deren Komplexe mit Tricarbonyl-Technetium-I- oder Tricarbonyl-Rhenium-I-Resten der entsprechenden Radioisotope.

14. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 und R^9 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen.

15. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest Y für einen Rest R^{12} -S steht, worin R^{12} für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{60} -Alkylrest steht.

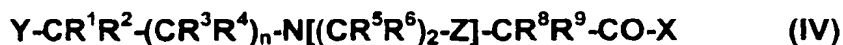
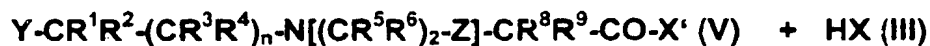
16. Verbindungen gemäß Anspruch 15, wobei der Rest R^{12} eine C_1 - C_{10} -Alkylkette darstellt.

17. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest X für eine Gruppe $O-R^7$ steht, worin R^7 für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht.

18. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest X für eine Gruppe $NR^{10}R^{11}$ steht, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen.

19. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest X für eine Gruppe $NR^{10}R^{11}$ steht, worin R^{10} und R^{11} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_{60} -Alkylrest stehen.

20. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest Z für einen Rest R¹²-S steht, worin R¹² für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₆₀-Alkylrest steht.
21. Verbindungen gemäß Anspruch 20, wobei der Rest R¹² eine C₁-C₁₀-Alkylkette darstellt.
22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) gemäß nachfolgendem Reaktionsschema

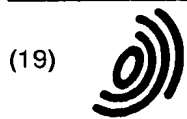


umsetzt, worin

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die vorstehend angegebene Bedeutung haben, X' für eine Abgangsgruppe steht und H in HX für ein Proton steht.

23. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) gemäß Anspruch 13 zur Herstellung von radiopharmazeutischen Zusammensetzungen zur nicht invasiven in-vivo-Darstellung von Rezeptoren und rezeptorhaltigem Gewebe.
24. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) gemäß Anspruch 13 in Lösung oder in lyophilisierter Form enthält.





Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 013 642 A3**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(88) Veröffentlichungstag A3:
02.08.2000 Patentblatt 2000/31

(51) Int. Cl.⁷: **C07C 323/25**, C07F 13/00,
C07H 21/00, A61K 51/10,
A61K 51/08, A61K 51/04

(43) Veröffentlichungstag A2:
28.06.2000 Patentblatt 2000/26

(21) Anmeldenummer: **99250440.7**

(22) Anmeldetag: **16.12.1999**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **21.12.1998 DE 19860289**

(71) Anmelder:
Schering Aktiengesellschaft
13353 Berlin (DE)

(72) Erfinder:
• **Hilger, Christoph Stephan, Dr.**
13353 Berlin (DE)
• **Berndorff, Dietmar, Dr.**
16540 Hohen-Neuendorf (DE)
• **Blume, Friedhelm, Dr.**
13505 Berlin (DE)
• **Dinkelborg, Ludger, Dr.**
13465 Berlin (DE)
• **Heldmann, Dieter, Dr.**
13509 Berlin (DE)

(54) **Chelatoren sowie deren Tricarbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium**

(57) Es werden neue Chelatoren sowie deren Tricarbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium und die Anwendung dieser Verbindungen in der Radiagnostik und Radiotherapie beschrieben. Die neuen Chelatoren werden an sich in erkranktem Gewebe anreichernde Substanzen gekoppelt.

EP 1 013 642 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 99 25 0440

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
D, X	WO 98 48848 A (ALBERTO ROGER :SCHIBLI ROGER (CH); EGLI ANDRE (CH); MALLINCKRODT M) 5. November 1998 (1998-11-05) * Verbindung 7 in Abbildung 1 * * Seite 11; Tabelle 2 * ---	1-4,7, 11,12	C07C323/25 C07F13/00 C07H21/00 A61K51/10 A61K51/08 A61K51/04
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US ABE, YOSHIRO ET AL: "Synthesis and antimicrobial properties of N-substituted amino acid-type amphoteric containing a thio ether linkage" retrieved from STN Database accession no. 85:110387 XP002131480 * Zusammenfassung * & YUKAGAKU (1976), 25(7), 419-23, ---	1-4,7	
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US OKADA, HISASHI ET AL: "Composition for processing silver halide color photographic material and photographic processing method" retrieved from STN Database accession no. 118:112883 XP002131481 * Zusammenfassung * & JP 04 204533 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD., JAPAN) 24. Juli 1992 (1992-07-24) --- -/--	1-4,7	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7) C07C C07F C07H A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 17. Mai 2000	Prüfer Bader, K
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03/82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 99 25 0440

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US OKEY, R. W. ET AL: "Predicting stability constants of various chelating agents using QSAR technology" retrieved from STN Database accession no. 129-85331 XP002131482 * Zusammenfassung * & EMERGING TECHNOL. HAZARD. WASTE MANAGE. 7, 'PROC. I&EC DIV. ACS SYMP. (1997), MEETING DATE 1996, 49-68. EDITOR(S): TEDDER, D. WILLIAM; POHLAND, FREDERICK G. PUBLISHER: PLENUM, NEW YORK, N. Y., ---</p>	1-4,7	
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US KISHIMOTO, SHINZO ET AL: "Silver halide color photographic materials" retrieved from STN Database accession no. 107:165332 XP002131483 * Zusammenfassung * & JP 61 252552 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD., JAPAN) 10. November 1986 (1986-11-10) ---</p>	1-4,7	<p>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)</p>
X	<p>WO 95 05814 A (JOHNSON MATTHEY PLC ; ABRAMS MICHAEL JEFFREY (US); FRICKER SIMON PA) 2. März 1995 (1995-03-02) * Seite 6-7 * ---</p>	1,3,5,7	
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p>			
<p>Recherchenort DEN HAAG</p>		<p>Abschlußdatum der Recherche 17. Mai 2000</p>	<p>Prüfer Bader, K</p>
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 99 25 0440

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X,P	YAMAMURA, NORIO ET AL: "Technetium-99m-Labeled Medium-Chain Fatty Acid Analogs Metabolized by beta.-Oxidation: Radiopharmaceutical for Assessing Liver Function" BIOCONJUGATE CHEM., Bd. 10, Nr. 3, 1999, Seiten 489-495, XP002137894 * Seite 490 *	1-12	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 17. Mai 2000	Prüfer Bader, K
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

Nummer der Anmeldung

EP 99 25 0440

GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- ☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt, für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden, nämlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Siehe Ergänzungsblatt B

- ☐ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Recherchenabteilung nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
- ☒ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind, nämlich Patentansprüche:
- 1-12 (alle teilweise), gemäss Erfindung 4 (laut Ergänzungsblatt B vom 24-02-2000)
- ☐ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen, nämlich Patentansprüche:



Europäisches
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 99 25 0440

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit X = "OR7" und Y = "R12S" sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

2. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit X = "OR7" und Y = "R13R14P" sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

3. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit X = "OR7" und Y = "mono- oder polycyclischer Heteroaromat" sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

4. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit X = "NR10R11" und Y = "R12S" sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

5. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit X = "NR10R11" und Y = "R13R14P" sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

6. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit X = "NR10R11" und Y = "mono- oder polycyclischer Heteroaromat" sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

7. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit X = "OR7" und Y = "R12S" sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

8. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)



Europäisches
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 99 25 0440

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit $X = "OR7"$ und $Y = "R13R14P"$ sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

9. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit $X = "OR7"$ und $Y = "mono- oder polycyclischer Heteroaromat"$ sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

10. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit $X = "NR10R11"$ und $Y = "R12S"$ sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

11. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit $X = "NR10R11"$ und $Y = "R13R14P"$ sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

12. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit $X = "NR10R11"$ und $Y = "mono- oder polycyclischer Heteroaromat"$ sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 25 0440

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

17-05-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9848848 A	05-11-1998	EP 0879606 A	25-11-1998
		AU 7141398 A	24-11-1998
		NO 995160 A	13-12-1999
JP 4204533 A	24-07-1992	KEINE	
JP 61252552 A	10-11-1986	KEINE	
WO 9505814 A	02-03-1995	AU 698785 B	05-11-1998
		AU 7390794 A	21-03-1995
		CA 2170253 A	02-03-1995
		EP 0714294 A	05-06-1996
		FI 960849 A	23-02-1996
		HU 74947 A	28-03-1997
		JP 9501927 T	25-02-1997
		NO 960754 A	23-04-1996
		NZ 269596 A	26-05-1997
		US 5824673 A	20-10-1998
		ZA 9406262 A	20-03-1995

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82